UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
ANNÉE 1951

N° 27

Les Accidents Cutanés dûs à la Streptomycine

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
présentée et soutenue publiquement en Février 1951

PAR
JEANINE JAMMES

MEMBRES DU JURY

MM.	GADRAT	président
	MOREL, GERAUD, LAPORTE	assesseurs
	BAZEX	suppléant

VILLENEUVE-SUR-LOT
IMPRIMERIE A. SOURBÈS
1951

Jeanine JAMMES

Les accidents cutanés
dûs à la Streptomycine

Villeneuve-sur-Lot Imp. A.Sourbès

1951, in-8· (40 pages)

Thèse Médecine, Villeneuve, nº 27

Jeanine JAMMES

Les accidents cutanés
dûs à la Streptomycine

Villeneuve-sur-Lot Imp. A.Sourbès

1951, in-8· (40 pages)

Thèse Médecine, Villeneuve, nº 27

Jeanine JAMMES

Les accidents cutanés
dûs à la Streptomycine

Villeneuve-sur-Lot Imp. A.Sourbès

1951, in-8· (40 pages)

Thèse Médecine, Villeneuve, nº 27

Jeanine JAMMES

Les accidents cutanés
dûs à la Streptomycine

Villeneuve-sur-Lot Imp. A.Sourbès

1951, in-8· (40 pages)

Thèse Médecine, Villeneuve, nº 27

Les Accidents cutanés

dûs à

LA STREPTOMYCINE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN : Mr LEFEBVRE — ASSESSEUR : BRUSTIER — Doyens honoraires : GORSE, CALVET.

Professeurs Honoraires

MM. Rispail, Mériel, Garipuy, Lafforgue, Clermont, Ribaut, Serr, Vallois

Professeurs	MM
Clinique neurologie, psychiatrie	Riser
Clinique Médicale	Tapie, Roques
Clinique obstétricale	Guilhem
Physiologie	Soula
Clinique chirurgicale et cancer	Ducuing
Physique biologie et médicale	Bugnard
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Nanta
Chimie et Toxicologie	Brustier
Phatologie générale et médecine expérimentale	Sendrail
Clinique chirurgicale et gynécologie	Lefebvre
Anatomie	Lazorthes
Histoire naturelle	Delas
Clinique médicale infantile et puériculture	Sorel (R.)
Pharmacie	Caujolle
Pathologie interne et clinique des Maladies de la Tuberculose	Morel
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	Andrieu
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Virenque
Clinique des maladies des voies urinaires	Fabre P.
Matière mèdicale	Vincent
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Mériel P.
Anatomie pathologique	Fabre J.
Cliniqne O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	Calvet
Clinique ophtalmologique	Calmettes
Chimie biologique	Valdiguié (P.)
Médecine légale et du Travail	Planques
Histologie et Embryologie	Broussy
Médecine Sociale	Bounhoure
Thérapeutique	Gadrat
Pathologie Chirurgicale	Grimoud

Professeurs sans Chaire

Physiologie	Baisset
Anatomie	Coulouma

Maîtres de Conférences Agrégés	MM.
Anatomie	Poulhès
Histologie	Bimes
Sciences naturelles	Bouisset
Pharmacie	Couturier
Botanique	Mme Dulucq Mathou
Bactériologie	Mme Enjalbert
Chimie Biologique	MM. Polonovski
Physique médicale	Auvernat
Chimie générale pharmaceutique	Blanc

Agrégés

Médecine	Darnaud
	Géraud
	Dardenne
	Laporte J.
	Baudot
Ophtalmologie	Déodati
Physique médicale	Marquès
Obstétrique	Pontonnier
Chirurgie	Rieunau
	Dieulafé
	Dambrin P.
Odonto-Stomatologie	Cadenat
Oto-Rhino-Laryngologie	Claux
Urologie	Lhez (Ch de f.)

Cours Complémentaires

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	Guilhem
Chimie biologique	Douste-Blazy
Chimie pathologique	Valdiguié P
Chimie minérale	Blanc
Physique pharmaceutique	Auvergnat
Dermatologie et Syphiligraphie	Bazex
Législation pharmaceutique	Bouisset
Tuberculose	Morel
Chirurgie pulmonaire	Dambrin P
Parasitologie	Lasserre
Cryptogamie	Mme Dulucq-Mathou
Chimie analytique	MM. Blanc
Hydrologie et géologie	Astre
Anatomie médico-chirurgicale	Thomas
Pharmacodynamie (Méd.)	Baisset
Pharmacodynamie (Pharm.)	Caujolle
Bactériologie et Hygiène	Laporte
Ophtalmologie	Déodati
Neuro-chirurgie	Lazorthes
Oto-Rhino-Laryngologie	Claux
Mycologie	Morquer
Physiologie	Colombies
Psychiatrie	Gayral

Secrétaire de la Faculté : Argilas

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549605_0067

N° 27

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1951

Les Accidents Cutanés dûs à la Streptomycine

Thèse

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Février 1951

PAR

JEANINE JAMMES

MEMBRES DU JURY

MM.	GADRAT	président
	MOREL, GERAUD, LAPORTE	assesseurs
	BAZEX	suppléant

VILLENEUVE-SUR-LOT

IMPRIMERIE A. SOURBÈS

1951

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ce Travail est dédié :

A MA MÈRE,

Pour la remercier des sacrifices qu'elle s'est imposés. Parce que c'est à elle que je dois tout, et surtout d'avoir aimé le travail. Pour lui faire un peu oublier l'amertume des séparations.

A MON PÈRE,

Dont la vie est un exemple constant de droiture et de désintéressement. Que tous deux trouvent ici l'expression de mon admiration et de mon profond amour filial.

A MON MARI,

A MES ENFANTS, Mon attachement, mes sentiments

A MA SŒUR pour eux ne peuvent s'exprimer.

ET SON MARI,

A MON BEAU-PÈRE ET AUX SIENS,

Car sa générosité adoucit notre vie d'étudiant. Pour leur témoigner mon affection.

A LA MÉMOIRE DE MES ONCLES,

Les Docteurs Ernest, Raoul Syrmen et Maurice.

A MON ONCLE GERMAIN,

A MES TANTES, COUSINES ET COUSINS,

A MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GADRAT

Inspirateur de ce travail en le remerciant de ses conseils et de la patience qu'il a bien voulu nous accorder.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur L. MOREL,
Professeur agrégé de pathologie interne.

Monsieur le Professeur GERAUD,
Professeur agrégé.

Monsieur le Professeur LAPORTE,
Professeur agrégé.

Monsieur le Professeur BAZEX,
Professeur agrégé.

Introduction

En 1939, de vastes travaux d'analyses détaillées et de nombreuses expériences portant sur plusieurs variétés d'actinomycètes entrepris à la «Rutgers University» permirent d'isoler 20 à 30 antibiotiques qui s'avérèrent plus ou moins efficients et plus ou moins bien tolérés.

Quelques-uns étaient destinés à l'oubli, d'autres furent utilisés en pratique, parmi eux, un seul retint l'attention de Waksman et de ses collaborateurs : la Streptomycine.

C'est ainsi qu'en 1944, alors qne le problème de la pénicilline était résolu, Waksman et ses collaborateurs, Schatz en particulier, révélèrent la puissance bactériotique et bactéricide exceptionnelle des sécrétions de l'actinomyces griseeus in vitro et in vivo à l'égard de nombreuses variétés microbiennes, surtout gram négatives, et fait sans précédent, sur le « mycobacterium tuberculosis hominis. » Rapidement furent mis au point :

L'élaboration technique de l'antibiotique ; ses propriétés chimiques, pleines de promesses quant à sa future synthèse, et ses propriétés chimiothérapiques, qui nous intéressent uniquement.

Cet antibiotique s'avéra immédiatement efficace contre un certain nombre de bactéries gram négatives.

C'est ainsi qu'il inhibe les cultures de

bacillis subtilis
aerobacter aerogenes
Bacille de Friedlander
proteus vulgaris
Staphylocoque doré
Salmonella
Brucelloses
fièvre recurrente
certaines souches de colibacilles

et nettoie bactériologiquement les selles du typhique.

La Streptomycine est donc utilisée dans de nombreuses maladies intestinales, infections urinaires, infections dues au bacille de Pfeiffer, dans la coqueluche aussi, mais sa propriété capitale réside dans son étonnante efficacité contre le bacille de Kock.

« In vitro, elle arrête la multiplication et supprime la vitalité du B.K., comme nul autre agent antibiotique chimique ou microbien ne saurait le faire » (Levaditi).

Les expériences de Hinshawt et Feldman montrèrent son action extraordinaire sur la tuberculose expérimentale du cobaye. Ses propriétés permettent l'utilisation de cet antibiotique dans toute une série de manifestations tuberculeuses parmi lesquelles il faut signaler avant tout :

les tuberculoses miliaires aigues
la méningite tuberculeuse
la tuberculose du larynx

Toutefois on s'est aperçu de bonne heure que ce nouvel antibiotique pouvait engendrer des accidents dont Ferrington et ses collaborateurs ouvrirent les premiers la liste. Ils utilisaient cependant une streptomycine des plus purifiée (à 95 %) afin de pouvoir rejeter les doutes qui auraient pu se porter sur les impuretés associées, sur le solvant ou le P H (qui doit être = à 6).

On peut les diviser en :

1) accidents généraux précoces :
cephalées
nausées
vomissements

2) signes d'irritation vestibulaire :
nystagmus
vertiges apparaissant surtout vers le 17ª, le 25ᵉ jour. Ces troubles précédés de violentes cephalées, n'excèdent pas 60 jours et en aucun cas n'ont imposé un arrêt du traitement.

3) Troubles de la fonction cochleaire :
l'acuité auditive diminue de 50%. On a même rapporté des cas de surdité et décrit la dégénérescence et la nécrose des neurones de la 8e paire (Stevenson et Coll).

4) accidents neuro-toxiques divers :
crises d'hypertonie
encéphalopathies toxiques fatales
syncopes mortelles
syndromes tabetiques.
accidents neuro toxiques aigus que seule une injection intracarotidienne de novocaïne peut faire rétrocéder.

5) Troubles de la crase sanguine :
anemies aplastiques mortelles
anemie macrocytique
diatheses hemorragiques
purpura thrombocytopénique.

6) troubles viscéraux :
ictères, entérites, plus ou moins graves,

7) Troubles visuels et modifications du fond de l'œil.

8) INCIDENTS ET ACCIDENTS CUTANÉS A L'ÉTUDE DESQUELS NOTRE TRAVAIL EST UNIQUEMENT LIMITÉ.

Historique

La Streptomycine ne provoquant pas de réaction locale, lors de l'injection, les premiers incidents cutanés qu'elle provoqua ne furent pas immédiatement bien interprêtés. Ils est intéressant de relater la première observation et les considérations pathogéniques auxquelles elle donna lieu.

Le 17 février 1947, une femme blanche de 32 ans, employée au Vétéran hospital de New-york à la salle de recherches sur la streptomycine, se plaint de « démangeaisons, rougeurs des paupières et des côtés du cou ». On diagnostique une « dermatite de contact » et malgré la thérapeutique classique, la malade doit interrompre son travail. Aussitôt les lésions se calment laissant simplement un léger erythème avec desquamation.

Guérie, elle reprend son travail le 24 février, pour immédiatement rechuter, avec des troubles encore plus violents « erythème, prurit intense des paupières, joues, cou, thorax, partie supérieure. Erythème sur les mains, les doigts, les avants-bras, avec vésicules ».

Ce tableau très net du choc allergique fait aussitôt rechercher l'épine irritative et c'est inutilement que l'on éprouve sa sensibilité avec son « cold. cream, eau de cologne, rouge à lèvres, poudres, parfums, vernis, shampoing ».

On songe enfin à la streptomycine quotidiennement manipulée ! Une heure après l'application d'un test local, un fort puprit se fait sentir, et 48 heures plus tard, une violente réaction vesiculo-erythemateuse, accompagnée d'une aggravation des lésions confirme le diagnostic.

Guérie le 8 mars, la malade reprend impunément son travail, porteuse de gants de caoutchouc.

C'est en *mai 1947* en France que l'Assistance Publique jette l'alarme pour la première fois, remarquant le nombre énorme de dermites atteignant le personnel infirmier préposé aux injections de streptomycine : On prend les premières mesures prophylactiques. A cette époque commence la multitude de publications concernant des accidents analogues survenus chez le personnel infirmier.

Au mois *d'octobre* de cette même année, le major Steiher et le lieutenant Fishburn font de très intéressantes recherches sur l'intolérance cutanée, ceci chez *33 malades* atteints de tuberculose pulmonaire, traités par la streptomycine. Ils diagnostiquèrent des dermatoses dues à l'antibiotique chez 20 °/° des malades, et les premiers décrivirent les caractères majeurs de ces accidents cutanés.

1) Survenue fréquente (4 fois sur 6) chez des malades à passé allergique.
2) Eclosion du 7e au 9e jour.
3) Fréquence de l'eosinophilie sanguine élevée (jusqu'à 22 °/°).
4) Durée moyenne de 7 jours des accidents ne nécessitant pas la suppression définitive de l'antibiotique (sinon une petite interruption).

Dès la fin de l'année *1948,* ces accidents cutanés étaient bien connus et déjà les statistiques en précisaient la fréquence.

Touraine et Pichon : 52 °/° dans le personnel infirmier.
Etienne Bernard : 57 °/°

Cette fréquence est certainement moindre chez les malades eux-mêmes.

Etude Clinique

« Bien que.... la Streptomycine puisse la plupart du temps être continée.... il est excessivement important de se souvenir qu'elle peut causer de graves dermatoses ».

(Heihman et ses collaborateurs).

Nous diviserons cette étude en deux parties :

1) Dermatoses provoquées par la streptomycine chez les malades en traitement.

2) Dermatoses provoquées par la streptomycine dans le personnel soignant.

Dermatoses provoquées par la Streptomycine chez les malades en traitement

Celles-ci peuvent parfois poser des problèmes angoissants de conduite à tenir :

« Que faire en effet, dans le cas, rapporté par Andrieu et ses collaborateurs, d'une femme enceinte, atteinte de méningite tuberculose et présentant au 20e jour du traitement une erythrodermie grave, nécessitant la suppression immédiate d'un médicament pourtant indispensable ? Lors de la reprise du traitement, par deux fois, la réapparition immédiate de l'erythrodermie paraissait compromettre le résultat final ! ».

Il n'en est heureusement pas toujours ainsi et la majorité des accidents cutanés sont en réalité bénins. (Fishburn et Steiner). *Au point de vue morphologique* les lésions cutanés peuvent être classées en deux groupes

A) Eruptions Urticariennes.

B) Erythèmes divers.

C) enfin des accidents rares doivent être mentionnés aussi.

A) Eruptions Urticariennes : elle ont été observées dès les premiers essais du traitement par la streptomycine. Elles font partie des accidents dits "histamiques"

auxquels ont donné lieu les échantillons peu purifiés de l'antibiotique. Ces accidents semblent actuellement plus rares. L'urticaire de la streptomycine est habituellement *généralisé* et très *prurigineux*.

De l'avis des auteurs qui ont une grande expérience de la streptomycinothéraphie, il ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Il suffit de changer la marque du produit ou simplement le lot responsable de l'accident pour voir disparaître cette manifestation.

Comme au cours de tous les urticaires de la chimiothérapie, les antihistaminiques de synthèse ou la novocaïne intra-veineuse seront employés à titre thérapeutique. Les tests intradermiques, à différents échantillons d'antibiotiques permettront de choisir celui qui sera le plus aisément toléré. Il est vraisemblable que l'intolérance est dûe aux impuretés plutôt qu'à l'antibiotique lui-même puisque seuls certains échantillons peuvent déclencher la réaction.

B) Les Erythèmes divers surtout scarlatiniformes ou morbilliformes sont beaucoup plus fréquents que les éruptions urticariennes et s'observent malgré l'usage de lots de streptomycine très purifiés. *La date d'apparition* de ces rashs est assez variable ; il sont en général précoces et apparaissent parfois dès le 2e jour du traitement, mais peuvent aussi se voir plusieurs jours après l'arrêt des injections. C'est le 9e jour qu'ils se révèlent avec prédilection, rappelant, comme nous le verrons à la pathogénie, les éruptions du 9e jour décrites par *MILIAN* au cours de la chimiothérapie de la syphilis.

Ils évoluent assez rapidement en 7 à 10 jours, et sont parfois accompagnés d'élévation thermique. On note toujours une forte élévation des éosinophiles dans le sang périphérique. Il n'existe pas de troubles viscéraux, le prurit est souvent noté.

L'aspect morphologique de ces éruptions est polymorphe : elles sont maculeuses ou légèrement papuleuses, plus ou moins généralisées mais atteignant électivement :

la paume des mains, les pieds, les jambes, les bras, les lèvres, et les paupières. Elles ont un caractère commun : c'est leur allure toujours très congestive parfois même franchement hémorragique.

Leur fréquence est diversement appréciée selon les statistiques. La plus ancienne et aussi la plus importante, celle de *Keefer,* rapporte 49 cas sur 1.000 malades, à la suite de traitements très courts.

E. Bernard la chiffre à 22 °/o des cas. Decourt mentionne 10 cas sur 72 ; Howe, 2 cas sur 7. Steiner et Fishburn, 6 cas sur 33.

C) Accidents rares.

1.— Plusieurs cas de stomatite ont été rapportés, surtout par des pediâtres.

Le Coulant, l'Epée et Texier ont observé une stomatite avec pigmentation du visage, rougeur, prurit, desquamation et œdème. Cette stomatite, à type de lichen plan, à vastes érosions diffuses était si intensémment développée qu'elle nécessita un arrêt formel de l'antibiotique. Le malade traité pour une grave typhobacillose dut interrompre son traitement pendant deux mois, et récidiva à chaque reprise !

Même dans ses formes légères, la stomatite engendre toujours une gêne importante pour l'alimentation du malade.

2) Une gangrène aigue symétrique des doigts a été aussi relatée par Duroud, Ablard et Masse, mais ce fait est exceptionnel !

(Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, N° 9 et 10, pages 376-379. Scéance du 18 Mars 1949).

3) Les dermatoses par contact sont extrêmement rares car la streptomycine n'est guère utilisée en applications locales.

Sulzherger et Baer l'ayant employée comme topique dans l'otite externe et dans des affections cutanées dues au "Pseudomona cieruginosa" et au "bacille du Colon"

virent un eczéma d'hypersensibilisation se développer sur le lieu d'application. A l'Hôpital Dermatologique de Cincinnati, tous les essais tentés furent décourageants : «l'application "in loco" de streptomycine déclanchant un erythème avec vésiculation et suintement » (Milton).

Dermatoses chez le personnel infirmier

Les lésions revêtent l'aspect de dermites de contact ou dermites professionnelles allergiques.

Les conditions d'apparition, la morphologie et l'évolution de ces accidents sont très différentes de celles qui s'observent chez les malades. *Ici,* les lésions sont celles de dermites de contact ou professionnelles, revêtant l'aspect de l'eczéma avec localisations particulières.

Le prurit en est le premier symptôme. Isolé, il attirera parfois l'attention sur la possibilité d'une sensibilisation naissante et permettra de prendre les mesures capables d'éviter l'apparition des lésions.

L'éruption débute par : un erythème avec œdème et rapidement se complique d'éléments papulo-vésiculeux.

L'extension des lésions et leur confluence réalisent l'aspect d'une *dermite aigue* avec rougeur, œdème, vésiculation, suintement, fissuration.

Le *siège* de cette éruption "professionnelle" est caractéristique. Elle atteint les doigts de la main droite (extrémité du pouce, index, médius) et les paupières qui sont le siège d'un énorme œdème, débordant sur la région péri-orbitaire et parfois accompagné de lésions conjonctivales. Le prurit est intense et s'accompagne parfois de tension douloureuse des paupières, de photophobie.

Les lésions peuvent atteindre aussi : les poignets, les avant-bras, les membres supérieurs, les régions malaires, peri-buccales, peri-nasales.

Il y a parfois généralisation avec extension aux plis du coude, aux jambes, au thorax, à l'abdomen et aux organes génitaux.

Cephalée, vertiges, anorexies sont les symptômes subjectifs les plus marquants, d'ailleurs discrets.

L'évolution de la dermatose est celle de toute dermite de contact, qui dure aussi longtemps que le sujet manipule le produit. La suppression du contact amène la *disparition* des troubles, la peau recouvrant son état normal en 10 à 15 jours.

La reprise du travail dans les mêmes conditions, amène une rechute très rapide.

L'exploration de la sensibilité cutanée à la streptomycine donne des résultats qui sont en accord avec les caractères "allergiques" de ces dermites.

Les solutions d'antibiotiques, appliquées sur la peau, sous forme de tests épicutanés, ne donnent chez les sujets n'ayant jamais manipulé le produit *aucune inflammation.*

Par contre, chez les personnes atteintes de dermite professionnelle à la streptomycine, ces diverses épreuves donnent des résultats fortement positifs, du *type tuberculinique.*

Cette méthode des tests cutanés est de première importance dans le diagnostic et la prophylaxie des accidents cutanés à la streptomycine.

Il faut mentionner ici, l'avantage qu'il y a, à commencer l'exploration de la sensibilité cutanée par les tests *epicutanés,* car l'inoculation *intradermique* de doses plus élevées peut provoquer de véritables shocks anaphylactiques.

On n'aura recours aux injections intradermiques (d'une solution faible) que lorsque le test epicutané sera négatif.

Etude Pathogénique

La pathogénie de ces accidents n'est pas le point le moins intéressant de cette question.

Plusieurs théories ont été avançées :

1) Théorie toxique :

Certains auteurs, se basant sur la plus grande fréquence de ces dermatoses lors des traitements intensifs, les considèrent comme de nature toxique.

Ils ne tiennent compte : ni de la *précocité* d'apparition, ni de la modicité des doses qui parfois leur donnent naissance,ni de l'ensemble des troubles nerveux *toxiques* qui devraient être associés, ni enfin de la possibilité qu'il y a dans certains cas de poursuivre le traitement.

2) Théorie de l'intolérance :

Il est intéressant de *faire un rapprochement* entre les phénomènes cutanés dûs à la Streptomycothérapie et les accidents dits « du 9e jour » décrits par *Miliam* en 1917 au sujet des syndromes secondaires de la chimiothérapie.

Malheureusement une grande confusion règne encore sur ce chapitre, ce qui nous empêche de tirer des conclusions décisives. Cependant :

— le début brutal des phénomènes cliniques
— l'évolution rapide
— l'aspect toujours hémorragique des lésions
— la guérison sans sequelle le plus souvent

sont autant de caractères qui permettent ce rapprochement.

Ne pourrait-on même interprêter ces éruptions comme des équivalents cliniques de la réaction de Sanarelli-Schwartzman ? On sait en quoi consiste ce phénomène : « un lapin préparé par une injection intraveineuse d'une dose infra-mortelle de vibrions cholériques succombe en quelques heures après une

injection intra- veineuse faite le lendemain, d'1 filtrat de culture en bouillon de colibacille ou de bacille proteus, qui à cette dose, ne détermine pas de troubles graves, chez un animal non préparé ».

On trouve à l'autopsie des lésions congectives et hémorragiques diffuses (phénomène de Sanarelli).

D'autre part, un lapin préparé par une injection intradermique d'un filtrat de culture microbienne présente une réaction hémorragique intense à l'endroit de cette injection, si le lendemain par voie intra-veineuse, on injecte un filtrat de culture du même microbe ou d'un microbe différent (phénomène de Schwartzman).

Ceci est bien différent de l'anaphylaxie ou de l'allergie.

La nature de ces phénomènes étant encore discutée, on ne peut tirer des conclusions bien précises.

Cependant *il est intéressant* de leur rapprocher avec beaucoup de précision :

a) le cas de Steiner et Fishburn dans lequel l'érythème est apparu au 9e jour, débutant au *siège*, d'une réaction tuberculinique positive éteinte depuis plusieurs mois, puis s'est généralisé à toute la surface cutanée.

b) l'observation de Hove, où l'apparition de l'érythème s'est accompagnée d'une réaction congestive et œdemateuse *au siège même* des injections réalisant pleinement le phénomène.

Quelques points diffèrent bien sûr, mais la technique expérimentale, brutale et violente, ne peut prétendre reproduire toujours avec les mêmes nuances, les phénomènes cliniques humains !

3) Théorie de la sensibilisation.

Les théories très récentes de *Tzanck* qui feraient plutôt de cette erythrodermie une manifestation de la *sensibilisation* de l'organisme, semblent très séduisantes.

Le cas rapporté par Fouquet et ses collaborateurs confirmerait cette conception.

« Dans un cas de méningite tuberculeuse, alors qu'une erythrodermie grave avait dû faire interrompre toute thérapeutique à la Streptomycine, le traitement a pu être *repris impunément par voie rachidienne* ».

On note une *discordance* entre la *tolérance* des espaces sous-arachnoïdiens et l'*intolérance absolue* de la peau.

Dans ce cas, l'erythrodermie n'est pas simplement un phénomène général, mais il cœxiste, une *sensibilisation* tissulaire, et ceci pendant plusieurs mois !

Prophylaxie et Traitement

1) *Accidents observés chez les malades :*

Les accidents cutanés dûs à la streptomycothérapie étaient très fréquents au début de l'utilisation de cet antibiotique.

Tous les auteurs s'accordent à reconnaitre que la plupart ne représentent pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Pour les éviter il y a avantage à utiliser une streptomycine très purifiée.

Il est cependant des cas où le problème de la conduite à tenir est délicat, chez les malades atteints d'érythèmes sévères. Ce problème est d'autant plus important qu'il se pose chez des malades soumis à une thérapeutique indispensable, de longue haleine, et atteints d'une affection tuberculeuse grave.

Dans la plupart des cas, le traitement à la streptomycine peut être continué à *doses plus faibles.*

Si l'éruption est très intense, il est préférable d'arrêter le traitement pendant quelques jours, et habituellement la reprise des injections, à doses progressivement croissantes ne donne lieu à aucune complication nouvelle.

Toutefois, il n'en est pas toujours ainsi, et dans de nombreuses observations, on note la réapparition des accidents, sous formes d'une nouvelle poussée, très violente, lors de la reprise du traitement. Ceci, même lorsque plusieurs semaines se sont écoulées.

En pratique voici comment on peut résoudre ce problème :

Lorsque la streptomycine est employée pour combattre une affection tuberculeuse grave et inaccessible à tout autre moyen thérapeutique, on doit tenir pour négligeable la dermatose. Si la suspension du traitement à la streptomycine n'est pas un arrêt de mort pour le

malade, il est très prudent d'interrompre les injections, de ne les reprendre que le plus tard possible, et à doses réduites.

Il est bon de mentionner ici, la méthode de désensibilisation dite par «Beseredka prolongé» qui peut permettre la reprise au 3e ou 5e jour, sans compromettre l'amélioration des lésions tuberculeuses, la dermatose s'atténuant peu à peu.

Dans les cas de stomatites, ou gêne fonctionnelle empêchant toute alimentation, l'amélioration est de même obtenue. Les grands accidents anaphylactiques (œdèmes, défaillance cardiaque) lors de ponctions, injections, dans les méningites tuberculeuses et qui coïncident souvent avec les accidents cutanés, sont aussi justiciables de la méthode de désensibilisation que nous allons exposer.

Elle s'inspire fidèlement du procédé classique de Beseredka, contre la sensibilisation serique, mais en diffère par la "durée prolongée" qu'elle doit comporter pour être efficace.

On emploie successivement 3 solutions de sérum chloruré de concentration croissante jusqu'à la solution type, qui est de :

1 gramme dans 6 cc. de sérum chloruré.

PREMIÈRE SOLUTION

10 cc. de sérum physiologique dans un flacon ayant contenu de la streptomycine.

Premier jour :

Une injection intradermique matin et soir de 1/10e cc. 3, soit 1/20e mmgr. matin et soir.

Deuxième jour :

Une injection sous-cutanée, matin et soir, de 1 cc. 3 soit 1/2 mmgr. matin et soir environ.

Troisième jour :

Une injection sous cutanée, matin et soir de 2 cc. même solution, soit 1 mmgr. matin et soir environ.

DEUXIÈME SOLUTION

1/2 cc. de solution courante (1 gr. dans 6 cc. de sérum) dilué dans 9 cc. de sérum.

Quatrième jour :

Une injection sous-cutanée, 1/2 cc. le matin (10 mmgr. environ) et 1 cc. le soir (20 mmgr. environ).

Cinquième jour :

Une injection intra-musculaire, matin et soir, même solution dans 2 cc. soit 40 mmgr. chaque fois.

TROISIÈME SOLUTION

1 cc. de solution diluée dans 4 cc. de sérum.

Sixième jour :

Une injection intramusculaire : 1 cc. le matin ou 40 mmgr.

Une injection intramusculaire : 2 cc. le soir ou 80 mmgr.

QUATRIÈME SOLUTION

1 gr. dans 6 cc. de sérum.

Septième jour :

Une injection intramusculaire de 1 cc. le matin (170 mmgr.) ; 2 cc. le soir (340 mmgr.),

Cette pratique méthodique du Beseredka prolongé dans les accidents anaphylactiques dûs à la streptomycine a *toujours* permis de poursuivre la cure antibiotique.

Comme dans tous les phénomènes allergiques, les antihistaminiques de synthèse sont à *recommander* ici encore.

Ils ont donné de bons résultats notamment lors des nausées, vomissements causés par la streptomycine. De même au cours des urticaires dûs à la streptomycine ils sont employés à titre thérapeutique avec la *novocaïne intraveineuse.*

Le traitement local : consiste uniquement en poudres inertes et en applications de pâtes de zinc, pâte molle, glycérolé d'amidon ou pâtes à l'eau.

---

2) *Accidents observés dans le personnel soignant.*

a) La prophylaxie collective consiste à réduire dans la mesure du possible les contacts du personnel hospitalier avec l'antibiotique.

On a proposé de faire préparer les solutions par une partie du personnel et de confier les injections à une autre partie, ou bien encore d'organiser des roulements ! Ces mesures sont souvent difficiles à appliquer.

Il est bon de soumettre le personnel exposé à une exploration systématique *tous les deux mois* de la sensibilité cutanée à la drogue. Ainsi dès que l'allergie s'est installée, et avant même l'apparition des accidents cutanés, il sera possible d'éloigner du service les personnes *en puissance* de complications cutanées.

Mais cette exploration répétée de l'allergie n'est pas sans inconvénients, car elle est capable de favoriser ou même de créer de toutes pièces une sensibilisation qui aurait pu ne pas se manifester spontanément.

Les moyens médicamenteux préventifs donnent peu de résultats (chlorure de calcium, hyposulfite de soude anthistaminique). Les essais de désensibilisation par injections de doses minimes ont échoués.

b) En matière de prophylaxie individuelle : il faudra exiger le port de gants, lors de la stérilisation du matériel, et de même lors de la manipulation de

linges souillés ou de bocaux d'urine appartenant à des malades en cours de traitement.

Les infirmiers doiveut se laver les mains après avoir retiré leurs gants, et éviter de porter leurs mains au visage, surtout aux yeux. Le port du masque ne sera exigé que lors des séances q'aérosols à la streptomycine. Ces précautions élémentaires sont en général efficaces et les accidents ont bien diminué de fréquence depuis leur application.

Traitement local.— Un dernier problème doit être envisagé : la sensibilité acquise par le personnel soignant est *durable* et peut constituer un obstacle sérieux à tout traitement streptomycinique qui pourrait devenir nécessaire.

Il y a là une raison de plus pour veiller à ce que les mesures de prophylaxie individuelle soient strictement appliquées. Si toutefois un traitement par la streptomycine devenait un jour indispensable chez un sujet professionnellement sensibilisé, il n'est pas douteux qu'il ne faudrait pas hésiter à l'instituer, quitte à faire ultérieurement intervenir les moyens de traitement ci-dessus exposés.

Conclusions

Comme la plupart des antibiotiques, la Streptomycine peut provoquer des accidents cutanés qui paraissent le plus souvent provoqués par le médicament lui-même et non par des impuretés de fabrication. Les accidents peuvent être observés chez les malades en traitement mais aussi chez les personnes manipulant la Streptomycine.

Chez les sujets recevant des injections parentérales de Streptomycine, on peut voir apparaitre des éruptions urticariennes, des érythèmes divers en général précoces et des accidents exceptionnels (gangrènes cutanées, stomatites) : les dermites par contact peuvent également être rencontrées mais elles sont très rares, car cet antibiotique n'est guère utilisé en applications locales.

Dans le personnel infirmier préposé à la manipulation et aux injections de streptomycine, on observe parfois des dermo-épidermites atteignant surtout les doigts et les paupières ; les tests cutanés montrent constamment leur nature allergique.

Les accidents cutanés chez les malades en traitement par la streptomycine ne paraissent pas de nature toxique : pour les expliquer on peut invoquer des réactions biotropiques ou des manifestations d'intolérance.

Les accidents cutanés de la streptomycine n'offrent en général pas de gravité : ils n'obligent pas toujours le médecin à interrompre la cure antibiotique et leurs inconvénients, souvent très réels, ne sauraient être mis en balance avec les avantages considérables de cette médication.

Vu : le Doyen,
LEFEBVRE

Vu le Président de Thèse,
GADRAT

Vu le Recteur :
DOTTIN.

Bibliographie

A. ABAZA.
La Streptomycine. Etude expérimentale et thérapeutique. Paris Doin 1947.

ANDRIEU. MONNIER. BRUS. ENJALBERT.
Erythrodermie ayant motivé l'arrêt d'un traitement par la sreptomycine. Toulouse Médical 26-4-1949, page 431.

BASSI.
Contribution clinique à la connaissance des accidents toxiques dûs à la streptomycine. Atti Accademia dei Fisiocritici. Séance du 16 juillet 1948 page 27-29.

BEHAM. PERR.
Trois cas de stomatites dûs à la streptomycine. JAMA n° 138 Octobre 1948 page 495, 496.

BONNET et BESSON.
Le Médecin Français. 25 Juin 1949 page 284.

CANIZARES et SHATIN
Dermatite venerata causée par la streptomycine. Archives of dermatology and Syphilology n° 56- 5 novembre 1947 pages 676-677.

DAMIRAND.
Complications hématologiques de la streptomycine. Thèse Paris Décembre 1948.

DOBKEVITCH.
Dermite à la streptomycine. Etude des tests. Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de syphilologie n° 5 Scéance du 9 décembre 1948 page 406,

DUROUD. ABLARD. MASSE.

Gangrène aigue symétrique des doigts apparue chez un tuberculeux pulmonaire traité par la streptomycine. Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris n° 9 et 10. Scéance du 18-3-1949 page 376-379

FARRINGTON. HULL. BONN. DERMOTT.

Toxicité de la streptomycine, réaction à une streptomycine très purifiée et administrée longtemps à des hommes. J.A.M.A. n° 134, juin 1947, pages 679-688.

FELDMAN.

Dermatite de contact par l'application d'une pommade à la streptomycine. Archives of Dermatology and Syphilology, n° 57, 6 juin 1948, p. 1048-1050.

FOUQUET. HEIMAN. MEYER. LAROCHE.

Erytrodermie au cours d'un traitement par la streptomycine, au cours d'une méningite tuberculeuse. Société Médicale des Hôpitaux de Paris 20 janvier 1950, page 68.

FOUQUET. HEIMAN. MEYER.

Adeno-phlegmon tuberculeux mortel au décours d'une granulie traitée par la streptomycine. Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris, n° 1 janvier 1949, p. 59-63.

GUILLEMIN.

La toxicité de la streptomycine. — La Semaine des Hôpitaux de Paris n° 44, novembre 1947, p. 2713, 2714.

JANBON. BERTRAND. IZARN.

Manifestations cutanées d'intolérance à la streptomycine.— Montpellier Médical n° 5, septembre 1948 p. 271, 272.

LAMBERT.

Altération de la muqueuse buccale chez l'enfant au cours du traitement par la streptomycine. Archives Françaises de Pédiâtrie, n° 5 1948 page 546.

LAROCHE, Thèse Paris 1949.

« *N'a pu être directement compulsée pour des raisons matérielles* ».

LE COULANT, L'EPÉE, TEXIER.

Un cas de stomatite et de pigmentation du visage au cours de la streptomycothérapie. Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphilologie, n° 1 janvier-février 1949, page 37.

LEWI.

Les accidents cutanés de la streptomycine. - La Libre Pharmacie, n° 38, janvier 49, pages 27, 30.

LEWI

Le syndrome secondaire de la chimiothérapie et ses rapports avec le phénomène de Sanarelli. Schwartzman. Académie Nationale de Médecine, 1948, tome 132, page 476.

LEVADITI, C.

La streptomycine et ses applications thérapeutiques. Presses Documentaires, Paris 1947.

MATTEI, BALOZET,

Méthode de désensibilisation contre les accidents de sensibilisation à la streptomycine. - Bulletin Académie Nationale de Médecine. Séance du 4 janvier 1949, *n°* 1 *et* 2, *pages* 23 et 25.

MEYER.

De l'eczéma des paupières provoqué par la streptomycine comme maladie professionnelle. — Wiener-Klinische-Wochenchrift, Vienne, n° 42, 21 *octobre* 1949, *pages* 702, 703.

RAUCHWERGER, ERSKINE, NALLS.

hypersensibilité à la streptomycine; acquisition de cette hypersensibilité par le personnel infirmier lors de l'administration de ce produit au malade. J.A.M.A. Février 1948 *Tome* 136, *pages* 614, 615.

STENER, Major. FISHBURN, Lieutenant.

Eruptions cutanées causées par la streptomycine. — *Archives of Dermatology and Syphilology, n°* 56 *octobre* 1947, pages 511 et 513.

STRINGFELLOW.

Un cas d'hypersensibilité de la peau à la streptomycine B.M.J. 4572. 21 Août 1948 *page* 388.

TOURAIN, et PICHON.

Dermites allergiques à la streptomycine Presse Médicale, 11 *décembre* 1948 *n°* 72 *page* 865.

WEISMANN, NETTER, HOPPELER.

A propos des accidents cutanés de la streptomycothérapie. Leur traitement par les antihistaminiques de synthèse. Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. n° 130, 15 *Septembre* 1948, *page* 293.

WEISMANN, NETTER, HOPPELER,

Eczémas palpebraux dûs à la streptomycine. Le Progrès Médical n° 12 *page* 333 *juin* 1948.